

三种营养素在抗癌战争中的最新研究总结

迈克尔 帕斯沃特

正分子医学新闻社(OMNS, 2021年11月11日):关于预防和治疗癌症,我们有很多需要学习的地方。癌症队列中的每种疾病都可能是与驱动它的特定基因突变相关的不同疾病。为了促进进一步努力以提高我们对这些复杂疾病的理解,这里更新了涉及三种基本营养素的研究:维生素C、硒(亚硒酸盐 selenite 和甲基硒代半胱氨酸 methyl selenocysteine)和维生素E(δ 生育三烯酚)。尽管在对抗某些类型的癌症方面取得了很大进展,但许多类型的癌症仍然是字面上的死刑判决。每年,超过130万人被诊断出患有美国十大最致命的癌症之一,超过400,000人死于这些可怕的疾病。

2021年美国预计癌症死亡人数和新病例 [1]

癌症类型	死亡	新病例	死亡/新病例比例
肺癌(含气管癌)	131,880	235,760	0.559
结肠/直肠癌	52,980	149,500	0.354
胰腺癌	48,220	60,430	0.798
乳腺癌	女 43,600, 男 530	女 281,530, 男 2,600	0.155
前列腺癌	34,130	248,530	0.137
肝/肝内胆管癌	30,230	42,230	0.716
白血病(各种)	23,660	61,090	0.387
非霍奇金淋巴瘤	20,720	81,560	0.254
膀胱癌	17,200	83,730	0.205
肾脏(肾细胞和肾盂)	13,780	76,080	0.181
美国10种最致命的癌症类型总数	416,930	1,323,040	0.315

抗坏血酸(维生素C)

根据定义,维生素是生命所必需的,维生素C(抗坏血酸)也不例外。维生素C的健康益处非常广泛,即使没有强大的抗肿瘤作用,它也将成为对抗癌症的重要工具。维生素C对于免疫和内皮健康的许多方面都很重要;儿茶酚胺、肉碱、神经肽、神经递质、胶原蛋白和弹性蛋白的合成;L-酪氨酸和低氧诱导因子1- α (HIF-1a)的分解;表观基因组调控;体干细胞重编程;和氧化还原调节,包括清除破坏性自由基、打破脂质过氧化链和回收其他抗氧化剂。[2-8]

1976年, Cameron 和 Pauling 报道了给予维生素 C 的晚期癌症患者的生存期更长。[9] 这是由于改善了患者的体质, 有抗肿瘤作用, 还是两者兼而有之? 我们现在知道, 高剂量的维生素 C 可以产生促氧化作用, 尤其是与铁结合时, 它可以选择性地杀死含有比健康人体细胞更少的过氧化氢酶的肿瘤细胞。[10, 11] 几乎所有细胞都需要过氧化氢酶来去除过氧化氢, 过氧化氢会导致自由基并破坏细胞的生物分子, 包括蛋白质和 DNA。并且维生素 C 还可以破坏肿瘤细胞中的“Warburg 效应”。[12,13,14] Warburg 效应是肿瘤细胞从使用线粒体氧化磷酸化转换为有氧糖酵解以产生细胞能量 (ATP) 的趋势。虽然大大降低了能量产生的效率(每个葡萄糖分子产生 2 个 ATP 分子与每个葡萄糖分子产生 36 个 ATP 分子), 但有氧糖酵解增强了细胞增殖的能力。效率只有在资源稀缺时才重要。在富含葡萄糖的环境中, 每个葡萄糖 2 个 ATP 分子就可以正常工作, 并允许更多的葡萄糖与氨基酸谷氨酰胺一起提供制造额外肿瘤细胞所需的结构。这种原始但流线型的肿瘤代谢允许大量可用的葡萄糖和谷氨酰胺来满足细胞生长和分裂的生化需求。许多肿瘤细胞过度表达葡萄糖转运蛋白, 特别是 GLUT1 以增加葡萄糖的摄入。抗坏血酸, 尤其是氧化的抗坏血酸(脱氢抗坏血酸)的分子形状与葡萄糖相似, 可以通过这些膜转运通道进入细胞。这不仅会破坏对肿瘤细胞的葡萄糖供应, 还会增加细胞内的维生素 C 浓度, 从而导致表观遗传效应, 包括增加 TET 酶活性、肿瘤抑制基因的重新表达或通过代谢导致细胞死亡中断。细胞内谷胱甘肽的消耗导致甘油醛 3-磷酸脱氢酶的失活和糖酵解的抑制。在维生素 C 浓度高的情况下, 一些肿瘤细胞对有氧糖酵解的依赖成为它们的“阿喀琉斯之踵”。[15]

近年来, 细胞培养研究和人体临床试验证实, 适当剂量的维生素 C 可以选择性杀死具有 KRAS 和 BRAF 突变的肿瘤细胞。[16] KRAS 和 BRAF 突变常见于实体瘤, 尤其是胰腺、结肠、和肺癌。通过将维生素 C 与一些化疗药物、放射治疗或与模拟禁食的饮食相结合, 已经看到了协同效应。[17-23] Mark Levine、Channing Paller、Tami Tamashiro、Thomas Luechtefeld 和 Amy Gravel 最近审查了 53 项涉及静脉注射和/或口服维生素 C 的癌症临床试验。[15] 这些试验清楚地表明了高剂量维生素 C 的安全性, G6PD 缺乏症患者除外。大多数研究规模较小, 涉及多种晚期癌症。尽管如此, 还是看到了令人鼓舞的信号, 包括一些在数年后幸存下来的患者最终死于癌症以外的其他原因。涉及胰腺导管腺癌 (PDAC) 的研究显示, 诊断后的中位生存期为 3.5 个月未经治疗, 吉西他滨治疗为 6.7 个月, 吉西他滨和白蛋白结合型紫杉醇治疗为 8.5-13 个月, 而大剂量静脉 VC (IVC) 联合或不联合吉西他滨治疗为 15.1 个月。[17,24] 很可能随着剂量和给药途径的改进、早期干预以及对哪些肿瘤最容易受到高剂量维生素 C 治疗的了解的提高, 将会看到更一致的积极结果。

三个有希望的积极临床试验:

抗坏血酸、吉西他滨和 Nab-紫杉醇治疗转移性胰腺癌的 II 期试验 (PACMAN 2.1; 爱荷华大学霍顿综合癌症中心)[25]

可切除或转移性实体瘤恶性肿瘤患者静脉输注高剂量维生素 C 的 II 期研究 (威尔康奈尔医学中心, 纽约市)[26]

要下载“IV 维生素 C 用于癌症护理”的信息说明, 请点击 <https://riordanclinic.org/wp-content/uploads/2017/09/IVChandout.pdf>。

(堪萨斯州 Riordan 诊所, 提供 >250,000 次 IVC 治疗)[27]

硒

硒是一种对人体健康至关重要的微量营养素。已知有 25 种人类硒蛋白参与全身的多项功能, 包括大脑、血管、心脏和免疫系统健康。这些蛋白质具有多种功能, 包括抗氧化和氧化还原循环、基因“校对”、维生素 D 代谢和止血。与维生素 C 一样, 即使硒对肿瘤没有直接影响, 它也将是健康和抗癌斗争中的重要工具。[28-31]

HLA-E 是一种“伪装蛋白”, 由一些肿瘤表达以躲避免疫系统。该蛋白质欺骗免疫系统, 使其认为肿瘤细胞是正常细胞。十年前, 亚硒酸盐被证明可以减少 - 几乎消除 - 肿瘤细胞上的 HLA-E 表达。然后, 肿瘤细胞变得容易被自然杀伤细胞 (清除体内不健康细胞的免疫细胞) 破坏。[32] 最近对 243 名 PDAC 患者的研究表明, 较高的 HLA-E 和 HLA-G (一种类似的蛋白质) 表达与较短的生存期相关。[33] 除了优化全身组织健康外, 亚硒酸盐减少伪装膜蛋白 HLA-E 和 HLA-G 可能是对抗癌症的有用工具。值得注意的是, 硒代蛋氨酸 (SeMet) 对肿瘤细胞 HLA-E 的表达没有影响。硒代蛋氨酸是 SELECT 试验中使用的硒形式, 它没有显示硒对预防前列腺癌的益处。除了不幸地选择了硒补充剂之外, 该试验还有其他缺陷, 包括对照组和测试组之间的硒水平缺乏差异。甲基硒代半胱氨酸 (MSC) 是用于癌症营养预防 (NPC) 试验的硒形式, 它显示出益处。MSC 也是西兰花、卷心菜、洋葱和大蒜中硒的主要形式。2014 年, MSC 被证明可以防止四种化疗药物 (环磷酰胺、顺铂、奥沙铂和伊立替康) 的毒性, 并增强抗肿瘤活性。[34]

最近, 斯坦福大学的一项 I 期研究在人体中使用亚硒酸盐和放射疗法验证了亚硒酸盐抗癌的进一步研究。[35] 此外, 格林纳达大学的体外和体内 (小鼠) 研究表明, 亚硒酸盐单独和与吉西他滨联合使用对胰腺癌具有很强的抗肿瘤作用。[36]

δ 生育三烯酚 (维生素 E)

维生素 E 是人体必需的营养素。维生素 E 是一种脂溶性抗氧化剂。维生素 E 家族中有 8 种与人类相关的不同分子。它包含 4 种生育酚 (α 、 β 、 γ 、 δ) 和 4 种生育三烯酚 (α 、 β 、 γ 、 δ)。生育三烯酚比生育酚小并且是不饱和的。生育三烯酚的半衰期约为 4 小时, 而生育酚的半衰期为 20 小时。 δ 生育三烯酚 (VEDT = 维生素 E Delta Tocotrienol) 是维生素 E 家族中最小的成员, 因为它的“尾巴”最短。它的小尺寸使 δ 生育三烯酚在细胞膜的脂质层内具有更大的流动性。

研究表明,生育三烯酚抑制核因子 kappa B (NF-kB) 活性和人胰腺癌细胞存活, 其中 VEDT 的作用最强。[37] NF-kB 参与免疫和炎症反应, 以及细胞基因表达、增殖、分化和存活的调节。VEDT 还被证明可以增强吉西他滨在胰腺癌细胞中的活性。[38-40] 此外, VEDT 已被证明可以抑制 PDAC 干细胞样细胞。VEDT 显著抑制这些细胞的生长和转移, 包括抑制吉西他滨耐药 PDAC 干细胞样细胞的生长和转移。[41] 在佛罗里达州坦帕市的莫菲特癌症中心进行的一项 I 期人体临床试验显示, 每天口服 200 至 1600 毫克 VEDT, 持续 2 周具有良好的耐受性, 并显著诱导胰腺导管癌细胞的细胞凋亡 (细胞死亡)。[42] 在其他实体瘤的治疗中也显示出抗肿瘤作用以及减少化疗的副作用。[43-56]

请注意, 为防止较大的生育酚阻碍较小生育酚的吸收, 最好避免与生育三烯酚同时服用生育酚。[57-63] 每天两次服用生育三烯酚已显示在三天后产生稳定状态。

小结

自 1960 年代和 1970 年代以来, 人们一直在探索维生素 C、维生素 E 和含硒谷胱甘肽过氧化物酶的氧化还原协同作用。专注于单一营养干预的研究, 无论有无化疗和放疗, 都表明对人类有益, 每十年发现越来越具体的机制和治疗细节。在此过程中, 已经建立了使用和不使用传统化学疗法和放射干预措施的营养干预措施的令人放心的安全性。进一步研究以更好地确定每种肿瘤类型的最有效治疗匹配, 以及最佳途径、剂量和治疗组合, 是提高预防和治疗多种癌症的可靠性和有效性的重要下一步。将已知具有协同作用的营养素结合在一起, 同时限制对许多肿瘤细胞代谢至关重要的葡萄糖和谷氨酰胺, 可以优化治疗策略的有效性。

使用营养疗法 - 正分子医学治疗 - 无需在攻击肿瘤和增强宿主之间做出选择。正分子医学营养治疗通常同时影响两者。

基础支持

- NAD 缺乏与更大的癌症诱变风险相关, 最好每天使用烟酸来避免这种情况, 例如从 3x25-100mg/d 开始以适应冲洗, 然后慢慢增加到 3x500-1,000mg/d。[64] 您可以先购买 100 毫克片剂, 然后先将它们分成两半或四分之一。
- 对于癌症患者, 化疗通常会导致 NAD 缺乏, 最好用烟酰胺来挽救; 例如 3x500mg/d。[64]
- 饮食相关性, 烟酰胺限制谷氨酰胺; 建议限制葡萄糖和生酮饮食。[64] 维生素 D3 维持血浆维生素 D > 40 ng/ml。在进行维生素 D 血液测试之前, 先用 100 mcg/d K2 测试 125 mcg/d (5000 IU) D3 的剂量, 持续 4 个月。
- 100 - 200 mcg/d 硒作为甲基硒代半胱氨酸或硒酵母
- 300 毫克/天 α 硫辛酸
- 每餐 1-2 克维生素 C
- 锻炼
- 培养一颗开朗的心 [65]

高级支持

- 维生素 C 全天分次服用, 以达到肠道耐受性; 考虑脂质和水溶性形式的混合物, 如果 G6PD 水平足够并且静脉注射 VC (IVC) 可从有执照的医提供者处获得, 则 IVC [66]
- 亚硒酸钠 (如果可从有执照的医疗提供者处获得)
- δ 生育三烯酚 300 - 1600 毫克/天 [42]

(Michael Passwater 获得美国临床病理学会认证为医学技术专家、免疫血液学专家和实验室管理文凭。他在临床实验室工作了 28 年, 拥有美国大学医学技术学位特拉华州。译者: 成长博士 正分子医学新闻社 (OMNS) 编辑/中文版主编)。

译者: 成长博士, 正分子医学新闻社主编辑/中文版主编